ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, руководителя Института гематологической анестезиологии и реаниматологии, заведующего отделением реанимации и интенсивной терапии, врача-анестезиолога-реаниматолога Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Галстяна Геннадия Мартиновича

на диссертационную работу Мещанова Баира Валерьевича

«Состояние противосвертывающей системы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с патологией клапанного аппарата сердца в периоперационном периоде», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 «Анестезиология и реаниматология».»

Актуальность темы исследования

Работа посвящена актуальной проблеме – совершенствованию антикоагулянтной терапии у кардиохирургических пациентов с патологией клапанного аппарата сердца. Выполнение кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения невозможно без адекватной антикоагуляции, которая в подавляющем большинстве случаев достигается применением нефракционированного гепарина. Гепарин проявляет антикоагуляционный эффект, связываясь с антитромбином III и изменяя его конфигурацию. В результате такого изменения конфигурации АТ III ингибирует тромбин в 1000 раз сильнее, чем без гепарина. АТ III образует комплекс с тромбином – тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ), в котором обе молекулы инактивируются. Таким образом, антитромбин III является ключевым субстратом для действия гепарина. Антитромбин III –витамин К-независимый гликопротеин, синтезируемый печенью. Молекулярная масса составляет 58 000 Да, состоит из одной аминокислотной цепи, содержащей 432 аминокислоты. Антитромбин III ингибирует тромбин, фактор Ха, фактор IXa, слабо ингибирует факторы XIa, XIIa, трипсин, плазмин, калликреин, фактор VIIa. Такой широкий спектр ингибирующей активности антитромбина III делает его ключевым регулятором коагуляционной системы. Целый ряд факторов у кадиохирургических пациентов способствует снижению активности антитромбина III в крови, в частности: гемодилюция, потребление антитромбина III вследствие применения гепарина, повышенное образование тромбина, ДВС синдром, печеночная недостаточность, системная воспалительная реакция, возникающая при проведении искусственного кровообращения. Отмечаются возрастные колебания активности антитромбина III, сниженная активность

антитромбина III наблюдается в неонатальном периоде, при беременности (снижение на 10% и более), у мужчин старше 50 лет. Кроме того, встречается и врожденный дефицит антитромбина III, а такие пациенты будут составлять особую группу риска при кардиохирургических операциях.

С целью достижения антикоагуляции при дефиците антитромбина III возможна эскалация дозы гепарина, но это чревато геморрагическими осложнениями, Можно восполнить дефицит антитромбина III путем трансфузий плазмы, но такой подход чреват целым рядом негативных последствий, в частности развитием объемной перегрузки, трансфузионно обусловленного острого повреждения легких. Возможно введение концентрата антитромбина III. Следовательно, необходим, с одной стороны, четкий алгоритм мониторинга активности антитромбина III у кардиохирургического пациента до операции, во время операции, а также в послеоперационном периоде, а с другой стороны, необходимы научно обоснованные рекомендации по тактике возмещения дефицита антитромбина III.

Вышеперечисленное обусловливает актуальность диссертационного исследования Мещанова Баира Валерьевича

Степень обоснованности и достоверности научных положений

Проведено проспективное, одноцентровое, когортное исследование на достаточной группе пациентов в количестве 168 человек, которым выполнялась коррекция патологии клапанного аппарата сердца, аортокоронарное шунтирование и сочетанный вариант данных операций, а также обследованы 30 здоровых доноров. Цели и задачи диссертационной работы четко сформулированы и обоснованы. Выводы соответствуют поставленным задачам.

В работе использованы современные методы обследования пациентов – клоттинговые тесты, определение коагулогических параметров, оценка газового состава, кислотно-щелочного состояния артериальной и венозной крови, определялись основные гематологические и биохимические показатели крови. Проведенный анализ и статистическая обработка данных проведена с использованием современных методов параметрической и непараметрической статистики, что подтверждает репрезентативность выборки и неслучайность полученных результатов.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

На большом клиническом материале изучены изменения активности естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S) у различных категорий кардиохирургических пациентов.

Определены группы риска возникновения тромбозов после коррекции пороков клапанов сердца в сочетании с аортокоронарным шунтированием.

Изучены варианты диагностики и способы профилактики тромботических осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов после сочетанных операций на сердце.

Конкретное личное участие автора в получении результатов диссертации.

Автором была сформулирована основная идея работы, обоснованы цель, задачи, определена методология исследования, проведены предоперационный осмотр и оценка риска тромботических осложнений, анестезиологическое обеспечение, послеоперационный контроль, проведение преаналитического периода подготовки крови для выполнения коагулогического исследования, , сбор и анализ полученных результатов исследования. Диссертационное исследование, обработка и систематизация полученных результатов, определение тактики лечения выполнены лично автором. Автор лично проанализировал отечественные и зарубежные литературные источники, участвовал в обследовании и лечении пациентов, анализе результатов исследования. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Представлены значения времени искусственного кровообращения и пережатия аорты, которые являются основанием для повторного определения активности антитромбина III.
2. Показана эффективность и безопасность применения концентрата антитромбина III у пациентов со сниженной активностью антитромбина III при сочетанных операциях на сердце.
3. Разработаны рекомендации по измерению активности антитромбина III. в плазме у пациентов из группы риска, даже при отсутствии признаков гепаринорезистентности.

Сведения о полноте публикаций.

Материалы диссертационного исследования и полученные результаты отражены в 18 научных работах, в том числе в 8 статьях в журналах, рекомендованных ВАК. Личный вклад соискателя в работах заключался в сборе и анализе полученных данных, а также в написании работ.

Структура диссертационного исследования

Диссертационная работа Б.В. Мещанова построена по традиционному плану, изложена на 115 страницах машинописного текста. Структура работы включает введение, четыре главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, а также два приложения. Диссертационная работа иллюстрирована 25 рисунками и 15 таблицами. Список литературы состоит из 178 источников, в том числе 30 отечественных и 148 зарубежных авторов.

Во «**Введении**» автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, а также представляет научную новизну, практическую значимость работы и основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе, представляющей обзор литературы, описаны современные теории и модели системы гемостаза, роль естественных антикоагулянтов и системы фибринолиза. Подробно анализируются функции антитромбина III, в том числе не только как антикоагулянта, но и как мощного противовоспалительного препарата. Подробно обсуждается роль антитромбина III в антикоагуляции при проведении искусственного кровообращения, причины снижения активности антитромбина III во время ИК, причем обсуждается не только приобретенный, но и врожденный дефицит антитромбина III. Приводятся причины и критерии, инцидентность гепаринорезистентности. Обсуждаются пути коррекции дефицита антитромбина III, в том числе с помощью свежезамороженной плазмы, рекомбинантного антитромбина III, концентрата антитромбина III, произведенного из плазмы, указываются на преимущества и недостатки. Анализ обзора литературы еще раз свидетельствует о необходимости коррекции активности антитромбина III у кардиохирургических пациентов, показывает актуальность запланированного исследования.

Во второй главе «Материалы и методы» приведен дизайн исследования. В зависимости от характера выполненного оперативного вмешательства пациенты были разделены на четыре группы: 1 - аортокоронарное шунтирование (30 человек); 2 - протезирование митрального клапана (30 человек); 3 - протезирование митрального клапана + аортокоронарное шунтирование (78 человек); 4 - протезирование аортального клапана + аортокоронарное шунтирование (30 человек). В группу сравнения включены 30 здоровых доноров. Представлен характер анестезиологического пособия, основные этапы исследования: до операции, после ИК, на 1-ые сутки после операции, при переводе из отделения реанимации. Представлены основные методы исследования. Ключевым

измерением явилось измерение на 2-ом этапе: если активность антитромбина III была< 60%, то вводили расчетную дозу концентрата антитромбина III.

В **третьей главе** представлены результаты собственного исследования. Наибольший интерес представляет и практическую значимость представляет третья группа пациентов (протезирование митрального клапана + аортокоронарное шунтирование), на примере которой показано, что у этой категории пациентов возможно критическое снижение активности антитромбина III менее 60%. С помощью ROC анализа, а также однофакторного и многофакторного анализов показано, что предикторами критического снижения активности антитромбина III являются продолжительность искусственного кровообращения более 166 минут и время пережатия аорты более 92 мин, т.е. эта та категория пациентов, которая априори нуждается во введении концентрата антитромбина III. Показано, что применение концентрата антитромбина III косвенно повышает активность также протеинов S и C.

В **четвертой главе** автор представил обсуждение и обоснование полученных результатов, сопоставив с данными современных отечественных и зарубежных исследований. Выявленные в ходе анализа закономерности обладают значительной теоретической и практической значимостью для развития анестезиологии и реаниматологии.

Сформулированные выводы и практические рекомендации логически вытекают из представленного материала, являются конкретными и полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Автореферат диссертации достаточно полно освещает все полученные автором результаты. Замечаний к диссертационной работе и автореферату нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Мещанова Баира Валерьевича на тему «Состояние противосвертывающей системы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с патологией клапанного аппарата сердца в периоперационном периоде» является законченным научно-квалификационным трудом, в котором приводится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для анестезиологии-реаниматологии и кардиохирургии, а именно — выявление и устранение периоперационных факторов риска развития тромботических осложнений в зависимости от вида предстоящего оперативного вмешательства.

По актуальности, объему проведенного исследования и научной новизне полученным автором результатам, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842, (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335; от 01.10.2018 г. № 1168; от 20.03.2021 г. № 426; от 11.09.2021 г., № 1539; от 26.09.2022 г. № 1690; от 26.01.2023 № 101, от 25.01.2024 № 62), а её автор Мещанов Баир Валерьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент:
Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, руководитель Института гематологической анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ
«14» сентября 2026г.

Официальный оппонент:
Доктор медицинских наук, руководитель
Института гематологической
анестезиологии и реаниматологии,
заведующий отделом реанимации и
интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ
гематологии» Минздрава России Галстян Г.М.
Подпись доктора медицинских наук Галстяна Г.М. «заверяю»
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ
гематологии Минздрава России»
кандидат медицинских наук Джулакян У.Л

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4
Телефон: 8(495)612-45-21; e-mail: nauka@blood.ru
E-mail: https://blood.ru

14» сентября 26 г.